

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Направление «Медицина»

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

на тему: Клинико-микробиологическая характеристика случаев выявления
резистентных микроорганизмов у инфекционных больных

Выполнила студентка 15.С02-м группы

Габибли Айсель Герай кызы

Научный руководитель:

к.м.н., доцент

Мусатов Владимир Борисович

Санкт-Петербург

2021 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Введение	4
Глава 1. Обзор литературы	7
Понятие антибиотикорезистентности.....	7
Механизмы развития резистентности к антибиотикам.....	8
«Приоритетные патогены».....	10
Характеристика некоторых возбудителей.....	11
1. <i>Acinetobacter baumannii</i>	12
2. Метициллин-резистентный <i>Staphylococcus aureus</i>	16
3. Микроорганизмы из семейства <i>Enterobacteriaceae</i>	19
4. <i>Enterococcus spp.</i>	24
Глава 2. Характеристика материала и методов исследования	27
Глава 3. Результаты исследования	28
3.1. Характеристика группы	28
3.2. Этиологическая структура	30
3.3. Анализ коморбидности	32
3.4. Анализ факторов риска развития инфекций кровотока.....	34
3.5. Клиническая картина	35
3.6. Анализ летальности	37
3.7. Анализ данных лабораторных исследований	38
3.8. Применения шкалы оценки риска летального исхода при инфекциях кровяного русла, вызванных резистентными возбудителями (шкала Pitt)	42
Заключение	45
Выводы	46
Список литературы	47

Список сокращений

УПП – устойчивость к противомикробным препаратам

АМП – антимикробный препарат

ПСБ – пенициллинсвязывающий белок

ГПГ - горизонтальный перенос генов

PRSA- пенициллин-резистентный золотистый стафилококк

VRSA- ванкомицин-резистентный *Staphylococcus aureus*

MRSA- метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*

БЛРС (ESBL) - бета-лактамазы расширенного спектра

КРЭ (CRE) – карбапенем-резистентные энтерококки

ИМП - инфекция мочевого пузыря

ВРЭ (VRE)- ванкомицин-резистентные энтерококки

ОРИТ- отделение реанимации и интенсивной терапии

СРБ- С-реактивный белок

ПКТ-прокальцитонин

ВАП- вентилятор-ассоциированная пневмония

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

По представлению ВОЗ на 2020 год проблема устойчивости к противомикробным препаратам (УПП) – одна из 10 стоящих перед населением планеты глобальных угроз здоровью человека и развития. Основным фактором появления антибиотико-резистентных патогенов является нерациональное и чрезмерное использование антимикробных препаратов.

Появление и увеличение распространенности невосприимчивых к лекарствам патогенов, у которых развиваются новые механизмы резистентности к антимикробным препаратам, с каждым годом больше ограничивают возможности для терапии распространенных инфекций. Особенную тревожность вызывает склонность к ускоренному распространению в мире бактерий с множественной или полной резистентностью (получившие название «супербактерий»), вызывающие инфекции, не поддающиеся терапии имеющимися лекарственными препаратами, в частности антибиотиками.

Распространяясь повсеместно, лекарственная устойчивость приводит к неуклонному снижению эффективности медикаментов и к появлению трудноизлечимых инфекций и гибели больных. Резистентность патогенов угрожает не только инфекционным больным, но и хирургическим и онкологическим пациентам, успешность лечения которых в том числе зависит от прикрытия эффективными противомикробными препаратами.

Помимо вышеизложенного, проблема резистентности микроорганизмов к АМП в значительной мере наносит ущерб экономике и системе здравоохранения стран, так как уменьшается производительность больных и ухаживающих за ними лиц в связи с пролонгированием сроков госпитализации и потребностью в более затратных и технически сложных методах лечения.

В 2019 году по заявлению ВОЗ есть 32 антибиотика, находящиеся на этапе клинических исследований и разработанные для борьбы с возбудителями, которые включены в список приоритетных патогенов ВОЗ. И только шесть из них относятся к категории инновационных. К тому же, серьезной проблемой является недостаточная доступность качественных антимикробных препаратов. Дефицит соответствующих медикаментов испытывают страны всех уровней развития, и в особенности лечебно-профилактические учреждения.

Цель исследования:

Изучение клинико-микробиологических характеристик инфекций кровяного русла, вызванных резистентными микроорганизмами, среди пациентов инфекционного стационара.

Задачи:

1. Определить этиологическую структуру резистентных микроорганизмов-возбудителей инфекций кровяного русла.
2. Проанализировать факторы риска развития инфекций.
3. Изучить клинические, лабораторные особенности течения инфекций кровяного русла, вызванных резистентными микроорганизмами.
4. Оценить эффективность применения шкалы Pitt при бактериемии, вызванной резистентными микроорганизмами.

Практическая значимость:

Результаты работы, полученные на базе СПб ГБУЗ “Клиническая инфекционная больница им. С.П.Боткина” могут быть использованы для совершенствования тактики ведения больных с инфекциями кровотока, вызванными резистентными микроорганизмами, прогнозирования риска летальности

в данной группе пациентов и определения уровня лекарственной устойчивости в Санкт-Петербурге. Это, в свою очередь, позволит сформировать рациональный подход к лечению и подбору антимикробных препаратов и скоординировать усилия по профилактике возникновения нозокомиальных инфекций.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Понятие антибиотикорезистентности микроорганизмов

С точки зрения общей биологии развитие резистентности – это один из способов приспособления микроорганизмов к неблагоприятным окружающим условиям. Устойчивыми к медикаментам способны стать все возбудители инфекционных болезней (бактерии, вирусы, простейшие). Устойчивость бактериальных возбудителей инфекционных болезней к различным терапевтическим препаратам определяется как «антибактериальная резистентность», а способность микроорганизма переносить значительно большие концентрации препарата, чем остальные микроорганизмы данного штамма (вида), антибиотиков (β -лактамы, аминогликозиды, макролиды, тетрациклины и др.) — веществ биологического происхождения или полусинтетическим производным, полученными на их основе, — как «антибиотикорезистентность». Чтобы обеспечить такую резистентность микроорганизмы запускают ряд адаптационных механизмов.

Выделяют природную и приобретенную резистентность микроорганизмов к антибиотикам. Для истинной природной устойчивости характерно отсутствие у микроорганизма мишени для проявления действия антибиотика или ее недоступностью из-за начальной малой проницаемости или ферментативной инактивации. Примером могут служить микоплазмы, у которых отсутствует пептидогликан, что обеспечивает их устойчивость к β -лактамным антибиотикам. Приобретенная резистентность развивается в результате контакта микроорганизма с АМП либо за счет появления мутированной хромосомной ДНК, меняющая белки возбудителя, либо за счет трансформации, определяющая образование мозаичных генов, либо путем горизонтального переноса генов (ГПГ) резистентности. Приобретенная резистентность обеспечивает от-

дельные штаммов микроорганизмов способностью сохранять жизнедеятельность при таких концентрациях АМП, которые подавляют большую часть микробной популяции [1].

Механизмы развития резистентности к антибиотикам

- Отсутствие мишени для антибиотика вследствие уменьшения проницаемости клеточной мембраны для антибиотиков;
- Модификация мишени;
- Активное выведение антибиотика из микробной клетки;
- Ферментативная инактивация;

1) Часто устойчивость объясняется отсутствием мишени для АМП из-за уменьшения проницаемости клеточной мембраны для антибиотиков. Антибиотики β -лактамного ряда, а также тетрациклины, фторхинолоны и хлорамфеникол проникают во внутриклеточное пространство сквозь особые мембранные структуры, как порины. Появление мутаций, приводящих к подавлению экспрессии генов, кодирующих порины разных типов может привести к тотальной или частичной потере поринов при изменениях структуры липополисахаридов. Так, малое количество поринов в клеточной мембране *Pseudomonas aeruginosa*, а также высокая эффективность работы трансмембранных помп (описанных далее) придают этому микроорганизму поразительную устойчивость к широкому спектру лекарственных препаратов. Стоит отметить, что бета-лактамы повреждают структуру цитоплазматической мембраны бактерий, а это, в свою очередь, способствует более легкому транспорту аминогликозидов.

2) Модификация мишени действия — не менее важный механизм резистентности микроорганизмов, в основе которого лежит возникновение случайных генных мутаций, что приводит к изменению структуры кодируемых ими молекул-мишеней, нарушающими образование связи с антибиотиком, и стабилизацией этих мутаций при контакте с антибиотиками или обусловленный

наличием генов, способные передаваться с помощью горизонтального переноса. Продукты этих мутированных генов изменяют молекулу-мишень и процесс связывания АМП с мишенью частично нарушен, либо совсем невозможен. Так, например, ферменты, участвующие в синтезе клеточной стенки бактерий, являются мишенями для бета-лактамовых антибиотиков, сродство к которым снижается при модификации этих ферментов. Особенно хорошо этот механизм резистентности развился у стафилококков и пневмококков.

3) Активное выведение молекул антибиотика из клетки основывается на работе специальной группы белков, образующих так называемые трансмембранные помпы, распространенные среди многих грамположительных бактерий. Эти трансмембранные помпы способны переносить токсичные и чужеродные вещества, в том числе и антибиотики большинства существующих сегодня групп препаратов, за исключением гликопептидов, из клетки во внеклеточную среду.

4) Ферментативная инактивация – это один из важнейших механизмов формирования устойчивости. Микроорганизмы синтезирующие ферменты, способные специфично реагировать с АМП и менять его, уменьшая его сродство к мишени или необратимо связывая мешать взаимодействию с мишенью, либо полностью инактивируя или разрушая молекулу антибиотика. Например, синтез бета-лактамаз, которые связываются с бета-лактамовыми антибиотиками. Связывание бета-лактамазы с бета-лактамовым антибиотиком катализирует гидролиз аминной связи лактамного кольца, что и приводит к инактивации антибиотика. У некоторых микроорганизмов есть и другие системы для ферментативной инактивации антибиотиков. Например, для защиты от аминогликозидов к ним присоединяют другую химическую группу. Механизмы ферментативной инактивации аминогликозидов: ацетилирование, аденилирование, фосфорилирование. Для борьбы с этим механизмом образования устойчивости используют неконкурентные ингибиторы пенициллиназ (например,

клавулановая кислота). Но эти препараты обязательно используют в комбинации с антибиотиками [2].

Резистентность к антибиотикам могут приобрести также непатогенные микроорганизмы, контактирующие с устойчивыми формами. А далее, попав из организма человека в окружающую среду, способны переносить гены резистентности. Так, грамотрицательные неферментирующие бактерии *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* (ранее благодаря ряду общих свойств входящие в род *Pseudomonas* spp.) долгое время являлись комменсалами или патогенами растений (*Burkholderia cepacia*) и могли обнаруживались в любой экологической нише — в почве, воде, организме животных и растений. Однако сегодня они являются одними из важнейших возбудителей госпитальных инфекций и имеют значительное влияние на летальность.

«Приоритетные патогены»

В современных условиях проблема лекарственной устойчивости микроорганизмов приобрела глобальный характер. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2017 году впервые представила список резистентных к действию АМП “приоритетных патогенов” – 12 видов бактерий, представляющих наибольшую угрозу для здоровья человека.

В частности, в этом списке подчеркивается угроза, которую представляют грамотрицательные бактерии, резистентные к действию одновременно нескольких антибиотиков. У этих микроорганизмов есть способность развивать все новые механизмы сопротивления действию медикаментов и на генетическом уровне передавать эту способность другим бактериям.

ВОЗ делит бактерии на три группы по уровню потребности в создании новых антибиотиков: крайне приоритетные, высокоприоритетные и среднеприоритетные.

Категориям с высоким и средним уровнем приоритетности соответствуют вторая и третья группы в списке, в которые включают бактерии с растущей резистентностью к антибиотикам. Эти бактерии вызывают распространенные заболевания, такие как гонорея и пищевые токсикоинфекции.

К крайне приоритетной группе отнесли микроорганизмы с множественной лекарственной устойчивостью, представляющие особенно серьезную опасность для пациентов больниц и других лечебно-профилактических центров и пациентов, для лечения которых требуются медицинские устройства, такие как аппараты для искусственной вентиляции легких и венозные катетеры. В эту группу входят *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp. и некоторые представители семейства Enterobacteriaceae (в том числе *Klebsiella* spp., *E. coli*, *Serratia* spp. и *Proteus* spp.). У этих бактерий развита резистентность к действию широкого ряда антибиотиков таких, как карбапенемы и цефалоспорины третьего поколения — наиболее эффективные из имеющихся средств для лечения бактериальных инфекций с множественной лекарственной резистентностью. Они вызывают тяжелые и часто смертельные инфекции, такие как пневмонию и инфекции кровотока [3], которые и являются причиной большинства нозокомиальных инфекций, что отражается в нашем исследовании в том числе.

Характеристика некоторых возбудителей

Полирезистентные штаммы являются причиной возникновения тяжелых форм внутрибольничных гнойно-септических инфекций и других разнообразных инфекционных заболеваний. Согласно определению ВОЗ, нозокомиальные (внутрибольничные, госпитальные) инфекции - любые клинически выраженные заболевания инфекционного происхождения, проявившиеся через 48 часов или более после нахождения в больнице и поражающие больного в результате его госпитализации или посещения лечебного учреждения с це-

лью лечения, а также больничный персонал в силу осуществления им деятельности, независимо от того, проявляются или не проявляются симптомы этого заболевания во время нахождения данных лиц в стационаре.

L. R. Peterson (2012) изучая микроорганизмы-возбудители инфекций, которые в подавляющем числе случаев выявляются в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), выделил, так называемую, группу ESCAPE. Эта группа включает следующие микроорганизмы: *Enterococcus faecium*/*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceas*. Среди представителей энтеробактерий в ОРИТ чаще всего выявляются *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*. Патогены группы ESCAPE являются наиболее частой причиной нозокомиальных инфекций в ОРИТ и характеризуются высокой устойчивостью к большинству используемых антибиотиков [4].

1. Acinetobacter baumannii

Acinetobacter baumannii — вид грамотрицательных споронеобразующих строго аэробных бактерий; широко распространены в природе, а также в госпитальной среде [5]. *Acinetobacter baumannii* могут вызывать такие заболевания, как пневмония, трахеобронхит, сепсис, инфекции мочевыводящих путей, эндокардит, раневая и хирургическая инфекции, инфекции кожи и мягких тканей (в том числе некротизирующий фасциит), менингит, вентикулит, абсцесс мозга, интраабдоминальные абсцессы, хориоамнионит, остеомиелит, артрит, синусит и перитонит.

При развитии у больного, находящегося в лечебно-профилактическом учреждении, инфекционного осложнения, инфекции, вызванные *A.baumannii*, следует предполагать в случае наличия трех или более из нижеперечисленных признаков:

- возраст >65 лет;

- коморбидные состояния (злокачественные новообразования и заболевания крови, сердечно-сосудистая или дыхательная недостаточность или диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, первичные иммунодефицитные состояния);
- применение инвазивных методов лечения и диагностики (ИВЛ более 3-х дней; трахеостомия; катетеризация мочевого пузыря, центральной вены, артерии более 3-х дней; ингаляционное введение лекарственных препаратов; введение назогастрального зонда; оперативное вмешательство);
- пребывание в стационаре более 15 дней или в отделении реанимации и интенсивной терапии более 5 дней;
- одновременное или предшествующее пребывание в палате больного, инфицированного *A. baumannii*;
- предшествующее использование глюкокортикостероидов и/или цитостатических препаратов в течение 3-х дней и более;
- предшествующая антибактериальная терапия с использованием цефалоспоринов, фторхинолонов или карбапенемов;
- предшествующее развитию инфекции выделение *A. baumannii* из того же локуса, которое было расценено как колонизация [6].

Проблема нозокомиальных инфекций, вызываемых *Acinetobacter baumannii*, становится всё более актуальной из-за растущей резистентности данных микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Большое значение имеет природная резистентность к β -лактамным антибиотикам, связанная с продукцией ферментов β -лактамаз [7]. В последние двадцать лет главными и надежными препаратами для лечения ацинетобактерной инфекции были карбапенемы [8]. Однако позднее все чаще стали выявлять карбапенем-резистентные штаммы. Важную роль играют карбапенемазы — β -лактамазы, которые вызывают разрушение карбапенемов, делая штаммы неуязвимыми для

имипенема, меропенема, дорипенема. Доказано, что от 4 до 85% штаммов *A. baumannii* продуцируют карбапенемазы [9]. Особое значение в прогрессировании ацинетобактер-ассоциированных инфекций связано с феноменом множественной антибиотикорезистентности, которая проявляется в потере чувствительности к антибиотикам разных классов [10].

Принципы антибактериальной терапии *Acinetobacter baumannii*-ассоциированных инфекций [11,12]

1. Эмпирическое назначение при подозрении развития нозокомиальной инфекции в организациях здравоохранения, где *A. baumannii* является одним из ведущих возбудителей данных инфекций, с учетом вышеописанных факторов риска.

2. Оценка эффективности проводимой терапии должна проводиться через 48–72 часа после ее начала. Она должна базироваться на динамике клинической картины и результатах микробиологических исследований (в том числе, повторных).

3. Рекомендуемая продолжительность антимикробной терапии при инфекциях, вызванных *A. baumannii* не менее 10 дней.

4. Выбор конкретного антимикробного препарата при эмпирической терапии должен основываться на локальных данных отделения или организации здравоохранения, где развилась нозокомиальная инфекция.

5. Выбор антибиотика после выделения микроорганизма из патологического материала должен базироваться на антибиотикограмме с учетом интерпретационного анализа ее результатов.

6. При невозможности определения чувствительности к антибактериальным препаратам (или погрешностях) следует рассматривать цефоперазон/сульбактам, имипенем, меропенем и дорипенем в качестве основы терапии.

7. Нецелесообразно назначение антибиотиков в режиме монотерапии из-за увеличения количества карбапенем-резистентных штаммов *A. baumannii* (исключение - сохранение чувствительности к карбапенемам по данным локального мониторинга антибиотикорезистентности госпитальных патогенов более 75% последних).

8. Рекомендуется использование комбинации «антисинегнойных» карбапенемов с аминогликозидами (гентамицин, тобрамицин, амикацин) или сульбактам-содержащими антимикробными препаратами.

9. При наличии у пациента факторов риска инфицирования карбапенем-резистентным изолятом *Acinetobacter baumannii* (предшествующая терапия глюкокортикостероидами, «антисинегнойными» карбапенемами, ИВЛ, катетеризация центральной и/или периферической вены, катетеризация мочевыводящих путей, нахождение в ОРИТ) в качестве препарата выбора следует использовать сульбактам-содержащие антимикробные препараты, а затем — колистин: ампициллин – сульбактам - до 6 г сульбактама внутривенно в сутки; или тигециклин, ударная доза 100 мг внутривенно, затем 50 мг внутривенно каждые 12 часов (не рекомендуется применять тигециклин при терапии инфекций кровяного русла, центральной нервной системы, мочевыводящих путей ввиду низкой концентрации препарата в крови, спинно-мозговой жидкости и моче. Применять с осторожностью при лечении госпитальных пневмоний (в частности, вентилятор-ассоциированных)); колистин, 2,5–5,0 мг в день, разделенные на 2–4 приема.

Возможные альтернативы: расширенная инфузия меропенема, 1-2 г внутривенно в течение 3-часового периода каждые 8 часов; дорипенема 500 мг – 1 г внутривенно в течение 4 часов каждые 8 часов; или имипенема 1 г внутривенно в течение 3 часов каждые 8 часов; комбинированная терапия с нетрадиционным антибиотиком, включая рифампицин, миноциклин или доксициклин, или азитромицин.

10. Назначение цефалоспоринов, пенициллинов, в том числе ингибитор-защищенных, фторхинолонов и эртапенема при госпитальных инфекциях, вызванных *A.baumannii*, нерационально ввиду устойчивости ацинетобактерий к упомянутым средствам.

2. Метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus - факультативно анаэробные грамположительные кокки, неподвижные, каталазо- и коагулазоположительные. Распространены повсеместно. Бессимптомное носительство на коже и слизистых определяется у 30 % населения [13]. У 60 % транзитное носительство.

Клинические проявления стафилококковой инфекции включают эндокардит, костно-суставную инфекцию, пневмонию, синдром токсического шока, а также инфекции кровяного русла [14].

S. aureus - высокоадаптируемый организм, обладающий способностью развивать устойчивость к целому ряду антибиотиков. Развитие устойчивости и последующее распространение — это последствия горизонтального переноса генов (ГПГ), то есть бокового перемещения генетической информации между организмами [15].

Устойчивость к антибиотикам у *S. aureus* впервые была обнаружена в 1940-х годах, когда в больницах возникли инфекции, вызванные устойчивым к пенициллину *S. aureus* (PRSA). Эти штаммы продуцируют кодируемую плазмидой лактамазу (пенициллиназу), способную гидролизовать β -лактамное кольцо пенициллина. Поскольку это кольцо является антимикробным “оружием” пенициллина, его гидролиз делает лекарство неактивным. Через несколько лет после появления в больницах PRSA распространилась по всему сообществу. К 1950-м и 1960-м годам устойчивые к пенициллину штаммы в сообществе достигли пандемического уровня. Сегодня более 90% штаммов продуцируют пенициллиназу и, следовательно, устойчивы к пенициллину. В

попытке бороться с устойчивостью к пенициллину в 1959 г. был введен метициллин [16]. Метициллин имеет более крупный арильный фрагмент рядом с β -лактамным кольцом, что снижает его сродство к β -лактамазам стафилококка. К сожалению, первые сообщения о резистентности к метициллину начались уже через 2 года после введения метициллина. Метициллин-устойчивые штаммы *S. aureus* (MRSA) экспрессируют дополнительный пенициллин-связывающий белок (PBP), известный как PBP2a, который, как предполагается, произошел от *Staphylococcus sciuri*.

Важно отметить, что в то время, как устойчивость, опосредованная β -лактамазой, является механизмом узкого спектра, то есть только пенициллин инактивируется ферментом, устойчивость к метициллину из-за экспрессии PBP2a является механизмом устойчивости широкого спектра. Все β -лактамы, включая пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы, неактивны в отношении штаммов бактерий, экспрессирующих PBP2a.

Помимо традиционных механизмов резистентности, особой особенностью патогенеза *S. aureus* является его способность выживать как на биотических, так и на абиотических поверхностях в состоянии биопленки. Благодаря этой характеристике *S. aureus* является основной причиной инфицирования человека. В частности, устойчивый к метициллину *S. aureus* (MRSA) стал широко распространенной причиной как внебольничных, так и внутрибольничных инфекций. К сожалению, легкая эволюция устойчивости *S. aureus* к антибиотикам представляет собой серьезную проблему.

Наиболее часто для лечения инфекций, ассоциированных с MRSA, применяют ванкомицин. Однако неизбежность эволюции привела к устойчивым к ванкомицину штаммам *S. aureus* (VRSA) [17].

Сегодня - эра пандемии MRSA. Самые высокие показатели внутрибольничного выявления MRSA (более > 50% от все выделенных *S. aureus*) за-

фиксированы в Северной и Южной Америке, Азии и на Мальте. Промежуточные значения (25–50%) сообщаются в Китае, Австралии, Африке и нескольких европейских странах, например, Португалия (49%), Греция (40%), Италия (37%) и Румыния (34%). В большинстве европейских стран показатели распространенности низкие (например, Нидерланды и Скандинавские страны) [18].

Соблюдение правил асептики и антисептики (тщательная обработка рук между осмотрами пациентов, стерилизация оборудования общего пользования) способствуют снижению частоты распространения в учреждениях. Строгая изоляция пациентов, являющихся носителями резистентных штаммов *S. aureus* до санации инфекции. Бессимптомного носителя *S. aureus* не следует изолировать, если штамм не метициллин-резистентный *S. aureus* или имеется подозреваемый источник вспышки. Центры по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention) рекомендуют направлять пациентов, колонизированных или инфицированных метициллин-устойчивым золотистым стафилококком (MRSA), в отдельные палаты и соблюдать меры предосторожности при контакте с ними в условиях обеспечения интенсивной терапии с соблюдением строгих мер изоляции.

Подходы к антибиотикотерапии инфекций, вызванных MRSA

К препаратам 1-й линии лечения при выделении MRSA относятся ванкомицин (15-20 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки), линезолид (по 600 мг внутривенно каждые 12 ч), даптомицин (4 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки; эффективен при лечении даже инфекций, связанных с биопленкой VRSA).

Перспективным для лечения сепсиса, вызванного MRSA, является применение нового липогликопептидного антибиотика телаванцина (10 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки) и нового цефалоспорины с анти-MRSA активностью цефтаролина (600 мг внутривенно каждые 12 ч). При отсутствии этих пре-

паратов в качестве «терапии отчаяния» можно рассмотреть применение комбинации альтернативных антибиотиков (при сохранении к ним чувствительности) — ко-тримоксазолом, рифампином, фторхинолонами [12].

3. Микроорганизмы из семейства *Enterobacteriaceae*

В настоящее время в структуре возбудителей инфекций кровотока отмечена склонность к увеличению доли грамотрицательных микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* (33,4%), основную часть которых составляют *Escherichia coli* (18,6%) и *Klebsiella pneumoniae* (7,3%) [19]. Среди энтеробактерий с высокой частотой (43%) встречаются штаммы, продуцирующие β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС), ферменты, определяющие резистентность ко всем β -лактамным антибиотикам. Продукция БЛРС определялась у 63% изолятов *K. pneumoniae* и у 36% изолятов *E. coli*.

БЛРС, впервые обнаруженные в Англии, Германии и Франции в середине 80-х годов, сегодня широко распространены в подавляющем большинстве стран мира. Из представителей продуцентов БЛРС самыми распространенными являются нозокомиальные штаммы *Klebsiella* spp., относительно меньше выявляются — *Escherichia coli*.

С конца XX века и по сей день отмечается неуклонный рост частоты выявления БЛРС, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Klebsiella pneumoniae

Klebsiella pneumoniae была впервые выделена в конце XIX века и первоначально была известна как бактерия Фридлендера [20]. Это грамотрицательные инкапсулированные неподвижные бактерии, широко распространены в окружающей среде, в том числе в почве и поверхностных водах, а также в госпитальной среде. Важно отметить, что *K. pneumoniae* легко колонизирует

поверхности слизистых оболочек человека, включая желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и ротоглотку, где последствия его колонизации оказываются доброкачественными [21-22]. Однако проникновение в другие ткани вызывают тяжелые инфекции у людей.

За последние несколько десятилетий наблюдается тревожный рост устойчивости к широкому спектру антибиотиков у штаммов, полученных от «классических» *K. pneumoniae*. Вследствие этой устойчивости к антибиотикам простые инфекции, такие как инфекции мочевыводящих путей (ИМП), стали трудно поддаваться лечению, а более серьезные состояния, такие как пневмонии и сепсис, становятся все более опасными для жизни. У *K. pneumoniae* обычно наблюдаются два основных типа устойчивости к антибиотикам. Один механизм включает экспрессию β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС), которые делают бактерии устойчивыми к цефалоспорином и монобактамам. Другой механизм устойчивости, который вызывает еще большее беспокойство, — это экспрессия карбапенемаз, что делает бактерии устойчивыми почти ко всем доступным β -лактамом, включая карбапенемы.

Первый случай *K. pneumoniae*, экспрессирующей карбапенемазу, был выявлен в Северной Каролине в 1996 году, поэтому этот тип карбапенемазы получил название КРС. Дополнительные карбапенемазы, такие как MBL, NDM-1, IMP и VIM, с тех пор были обнаружены в штаммах *K. pneumoniae*. Примечательно, что все эти карбапенемазы, включая КРС, были обнаружены у других бактерий, и в совокупности они способствуют распространению во всем мире устойчивых к карбапенемам бактерий [23,24]. Независимо от типа переносимой ими карбапенемазы, устойчивые к карбапенемам изоляты *K. pneumoniae* называются CRE, что означает устойчивые к карбапенемам Enterobacteriaceae. Из-за отсутствия доступных эффективных методов лечения инфекции *K. pneumoniae*, вызванные продуцирующими БЛРС и устойчивыми

к карбапенемам бактериями, имеют значительно более высокие показатели заболеваемости и смертности, чем инфекции, вызванные нерезистентными бактериями [25].

Первичные инфекции, вызываемые классическими штаммами *K. pneumoniae*, обычно представляют собой пневмонию или ИМП. Классические штаммы *K. pneumoniae* также вызывают очень серьезные инфекции, такие как бактериемия, и это могут быть как первичные, так и вторичные бактериемии, возникающие в результате вторичного распространения первичной инфекции легких или мочевого пузыря [26].

Среди грамотрицательных патогенов *K. pneumoniae* уступает только *E. coli* в качестве возбудителя как внебольничных, так и внутрибольничных бактериемий. В одном сообщении о случаях внутрибольничной бактериемии *K. pneumoniae* было обнаружено, что 50% из них возникли в результате первичных инфекций легких [27]. Тревожным является высокий уровень смертности от бактериемии *K. pneumoniae*. Смертность от бактериемии, вызванной *K. pneumoniae*, колебалась от 27,4 до 37% [28,30]. Более высокий риск смерти из-за бактериемии *K. pneumoniae* связан с рядом сопутствующих факторов, в том числе возраст более 65 лет, наличие злокачественных опухолей, пневмонии, требующей искусственной вентиляции легких или мочевых и венозных катетеров, внутрибрюшных патологий, а также злоупотребление алкоголем [31,32].

Escherichia coli

Escherichia coli — это грамотрицательная неспорообразующая палочка, факультативный анаэроб; повсеместно распространена в почве и воде, внутрибольничной среде, также является частью нормальной кишечной флоры [33]. *E. coli* — это наиболее распространенные грамотрицательные бактерии в желудочно-кишечном тракте человека, которым не хватает вирулентности в этих условиях. Однако при попадании за пределы кишечного тракта кишечная

палочка может вызывать, среди прочего, инфекции мочевыводящих путей (ИМП), пневмонию, бактериемию и перитонит [34,35].

E. coli является одной из ведущих причин внутрибольничных инфекций, включая катетер-ассоциированные ИМП и вентилятор-ассоциированную пневмонию (ВАП [36].

Кишечное заболевание, вызываемое кишечной палочкой, вызывается одним из пяти подтипов, и они идентифицируются в соответствии с их антигенами О и Н. О-антиген определяется повторяющейся полисахаридной цепью, присутствующей во внешней мембране липополисахарида (LPS), а жгутик определяет Н-антиген.

Внекишечные инфекции, вызываемые кишечной палочкой, обычно являются результатом распространения комменсальной кишечной палочки за пределы кишечника. Мочевыводящие пути являются наиболее частым очагом внекишечных инфекций, вызываемых кишечной палочкой. ИМП являются важной причиной амбулаторных посещений в США и второй по частоте причиной госпитализации после пневмонии [37]. Инфекции мочевыводящих путей, вызванные кишечной палочкой, возникают в результате проникновения бактерий по уретре и чаще встречаются у женщин, учитывая близость уретры. Внебольничная пневмония, вызванная кишечной палочкой, является обычным явлением, но более распространена пневмония, связанная с ИВЛ [38]. Госпитализированные пациенты, особенно находящиеся на ИВЛ, подвергаются повышенному риску аспирации желудочного содержимого. Бактериemia *E. coli* часто является результатом первичной инфекции *E. coli* в другой локализации. Внебольничная бактериemia, вызванная кишечной палочкой, чаще всего является результатом инфекций мочевыводящих путей у пожилых людей, тогда как у госпитализированных пациентов бактериemia может развиваться в результате инфекции нижних дыхательных путей.

Резистентность к антибиотикам, как и у многих грамотрицательных микроорганизмов, обусловлена способностью продуцировать бета-лактамазу расширенного спектра (БЛРС), особенно из семейства СТХ-М, которая придает устойчивость к большинству бета-лактамных антибиотиков (в том числе цефалоспоринов 3 и 4 поколения, монобактамам и т. д.) [39].

Также есть штаммы *E. coli*, продуцирующие карбапенемазу, обеспечивающую устойчивость к карбапенемам (например, имипенему, эртапенему и меропенему).

Подход к антибиотикотерапии инфекций, вызванных резистентными *K. pneumoniae* и *E. coli*

Прежде всего бактерии, продуцирующие БЛРС, резистентны к пенициллинам и цефалоспоринов. К тому же они обладают ассоциированной резистентностью к другим группам антибиотиков, как фторхинолоны, аминогликозиды, триметоприм-сульфаметоксазолу, что характеризует их как микроорганизмы с множественной лекарственной устойчивостью [40].

Было установлено, что устойчивость к антибиотикам, несоответствующая эмпирическая и отсроченная этиотропная терапия независимо связаны с повышением уровня смертности среди людей с бактериемией *Enterobacteriaceae* БЛРС [41-43]. Таким образом, идентификация факторов риска инфекции кровяного русла, вызванной грамотрицательной флорой, продуцирующей БЛРС, может помочь выявить пациентов, которым следует эмпирически охватывать эти микроорганизмы антибиотиками широкого спектра до получения результатов посева крови [44].

Рекомендации по лечению тяжелых инфекций, включая ВАП и инфекции кровотока, вызванных лекарственно-устойчивыми грамотрицательными бактериями:

1. Enterobacteriaceae БЛРС –Меропенем (1-2 г внутривенно каждые 8 часов); или имипенем (по 500 мг внутривенно каждые 6 часов); дорипенем, (500 мг внутривенно каждые 8 часов или в виде 1-часовой или 4-часовой инфузии); альтернативные препараты: цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, тигециклин.
2. Enterobacteriaceae, продуцирующие карбапенемазу – Колистин (2,5–5,0 мг в день, разделенные на 2–4 приема); или тигециклин (100 мг внутривенно в качестве ударной дозы, затем 50 мг внутривенно каждые 12 часов). Режимы терапии не отработаны; возможны различные комбинации карбапенемов, ингибиторозащищенных бета-лактамов, полимиксинов, тигециклина, фосфомицина [12,45].

4. *Enterococcus spp.*

Род *Enterococcus* включает в себя повсеместно распространенную группу грамположительных бактерий, которые имеют большое значение для здоровья человека из-за их роли в качестве основных возбудителей инфекций, ассоциированных с оказанием больному медицинской помощи.

Энтерококки – неспорообразующие овоидной формы бактерии, способные существовать отдельно, в виде пар, цепочек или групп. Жизнеспособные и универсальные микроорганизмы, способные выживать в суровых условиях, что делает их хорошо адаптированными к больничной среде. Широко распространены в окружающей среде, выделяются из почвы, поверхностных вод и морской воды; в сочетании с растениями; в ферментированных пищевых продуктах; как часть кишечной микробиоты позвоночных и беспозвоночных. Два вида вызывают большинство энтерококковых инфекций у человека: *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium* [46,47].

Энтерококки считаются комменсальными организмами желудочно-кишечного тракта человека; однако они также могут быть причиной таких заболеваний, как – эндокардит, инфекции кожи и мягких тканей, мочеполовой системы, остеомиелит, септический артрит, бактериемии, катетер-ассоциированные инфекции, инфекции дыхательных путей, интраабдоминальные инфекции, эндофтальмит [48]. *E. faecalis* важнейшая причина энтерококковых инфекций, возбудитель их 80–90%, другие виды редко бывают причиной системных инфекций [49]. Отделения реанимации и интенсивной терапии часто являются резервуаром условно патогенной микрофлоры, концентрирующейся в окружающей среде и в организме пациентов. В США энтерококки вызывают 12,1% госпитальных инфекций в ОРИТ, в том числе, катетер-ассоциированные инфекции крови и мочевого тракта. Среди возбудителей послеоперационных инфекционных осложнений энтерококки уступают только стафилококкам. Пребывание в ОРИТ, сопряженное со множеством инвазивных процедур, в том числе наиболее часто – постановка центральных и периферических венозных катетеров, приводящих к нарушению целостности кожного покрова, является ведущим фактором риском инвазии инфекции. Иммуносупрессия пациентов ОРИТ способствует отрицательной динамике течения заболевания [50]. Среди госпитализированных больных плотность колонизации *E. faecium* в фекалиях в 10 раз выше относительно *E. faecalis* [51]. Так, *E. faecium* становится одним из преобладающих видов, поскольку чаще выявляется из клинических образцов по сравнению с *E. faecalis*.

Оба вида демонстрируют природную устойчивость к обычным антибиотикам, таким как практически все цефалоспорины, аминогликозиды, клиндамицин и триметоприм-сульфаметоксазол. Кроме того, удивительно пластичный геном позволяет этим двум видам легко приобретать устойчивость к другим антибиотикам, например к высокому уровню устойчивости к ами-

ногликозидам, высокому уровню устойчивости к ампициллину и устойчивости к ванкомицину, либо путем мутации, либо путем горизонтального переноса генетических элементов, определяющих детерминанты устойчивости.

Появление с 80-х годов XX века штаммов, резистентных к гликопептидам, в частности к ванкомицину, считают основным фактором распространения энтерококков как лидирующей причиной госпитальных инфекций [52]. Активное применение гентамицина и некоторых других антибиотиков для профилактики заболеваний в животноводстве привело к появлению и распространению у животных ванкомицин- и гентамицин-устойчивых энтерококков, попадающих затем с пищей в кишечник человека. Гены резистентности к ванкомицину могут передаваться через транспозоны в ванкомицин-чувствительные энтерококки (VSE) и реже – в другие бактерии [53].

С конца 1980-х годов распространенность устойчивых к ванкомицину (VR) *E. faecium* увеличивается. Примерно 10% изолятов *E. faecalis* устойчивы к ванкомицину по сравнению с 80% изолятов *E. faecium* [54].

Устойчивость к новым антибиотикам, линезолиду и даптомицину, возникла очень быстро после их клинического внедрения. Однако большинство энтерококков остаются чувствительными, что не отменяет принципов рациональной антибиотикотерапии, а требует тщательного подбора препаратов, дозы и длительности приема, во избежание развития множественной лекарственной устойчивости микроорганизмов.

Для лечения тяжелых ванкомицин-резистентных энтерококковая инфекция существуют следующие рекомендации: средство 1-й линии - линезолид (600 мг внутривенно или перорально каждые 12 часов); альтернативные средства - даптомицин (10-12 мг / кг 1 раз в сутки) или тигециклин (100 мг внутривенно в качестве ударной дозы, затем 50 мг внутривенно каждые 12 часов) [12].

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование выполнено на основе данных СПб ГБУЗ “Клиническая инфекционная больница им. С.П.Боткина”. Проведен анализ 50 историй болезней за период с 1 января по 30 ноября 2020 года. Были разработаны следующие критерии включения:

- мужчины и женщины старше 18 лет;
- наличие подтвержденного инфекционного диагноза или подозрение на инфекционное заболевание;
- клиническое предположение о возможности у больного инфекции кровяного русла;
- выявление резистентных микроорганизмов при бактериологическом посеве крови (*K. pneumoniae* ESBL, метициллин-резистентный *S. aureus*, *E. coli* ESBL, *K.pneumoniae* CRE, *E.faecium* VRE, *A.baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ESBL).

Проводилось изучение историй болезней, проанализированы клинико-лабораторные и инструментальные данные. Нозокомиальными считались инфекции диагностированные в случае пребывания больного более 48 ч в больнице при условии наличия признаков инфекционного процесса. Сепсис или септический шок диагностировали на основе классификации Sepsis-3 [55]. Тяжесть органной дисфункции при сепсисе оценивали по шкале SOFA [56]. Для оценки отдаленного прогноза коморбидных больных был использован индекс Charlson [57], определяющий вероятность наступления летального исхода в зависимости от возраста, наличия тех или иных коморбидных состояний и их степени выраженности (Приложение 1). Каждому пациенту, включенному в исследование, был выполнен анализ показателя по шкале Pitt [58,59]. Указанная шкала была предложена для оценки риска смерти пациентов с бактери-

мией, оценивая такие критерии, как температура тела, наличие гипотензии, искусственной вентиляции легких, остановки сердечной деятельности и ментальный статус (Приложение 2).

Для обработки и анализа данных, полученных из историй болезней, была разработана индивидуализированная карта в виде электронной таблицы в программе Microsoft Excel (2007). Параметрические данные представлены в виде среднего значения- медианы.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Характеристика группы

За указанный период исследования критериям включения соответствовали 50 больных, в том числе женщин 19 (38%) и мужчин 31 (62%). Возраст пациентов варьировал от 20 до 88 лет, медиана возраста составила 58,5 лет (Таблица 1).

Таблица 1.

Распределение больных по полу и возрасту

Возраст (лет) Пол	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	>80	Всего
Мужчины	1	6	6	5	4	9	0	31
Женщины	2	4	1	2	4	4	2	19
Всего	3	10	7	7	8	13	2	50

Важнейшим диагнозом, определившим госпитализацию в СПб ГБУЗ “Клиническая инфекционная больница им. С.П.Боткина”, была новая корона-вирусная инфекция COVID-19 (у 29 больных-58%), кроме того, были пациенты с диагнозом ВИЧ-инфекция (14%), вирусный гепатит В (4%), вирусный гепатит С (8%), парагрипп (2 %), бактериальный эндокардит (6%), грипп (2%), острая кишечная инфекция (2%) и др.

Забор крови на бактериальный посев осуществлялся на основе клинико-лабораторных данных, свидетельствующих о наличии у больного системной воспалительной реакции.

Среднее количество койко-дней до получения посева составил 11,5 суток. Среднее количество койко-дней после получения посева - 21,5 суток. Следует отметить, что результаты посева крови у каждого второго пациента (26 больных-52%) были получены после наступления летального исхода.

За весь период лечения в ОРИТ находились 41 (82%) больных; в хирургическом отделении 8 (16%) пациентов, при этом средняя длительность пребывания на этом отделении составила 3,5 суток. В Таблице 2 представлены медианы длительности пребывания в ОРИТ относительно получения результатов посева.

Таблица 2.

Средняя длительность пребывания в ОРИТ

	До результатов посева	После результатов посева
Средняя длительность, сут	7	5,0
Абсолютное число больных	38	19

В таблице 3 представлено распределение больных по условиям возникновения инфекции кровотока. Нозокомиальными догоспитальными считались нозокомиальные инфекции, развившиеся у пациентов в связи с оказанием медицинской помощи и лечением в других лечебно-профилактических учреждениях и затем переведенных в СПб ГБУЗ “Клиническая инфекционная больница им. С.П.Боткина”.

Таблица 3.

**Распределение больных по условиям возникновения
инфекции кровотока**

	Абсолютное число больных	%
Нозокомиальная	34	68,0
Нозокомиальная догоспитальная	13	26,0
Внебольничная	3	6,0
Всего	50	100,0

Из Таблицы 3 следует, что абсолютное большинство проанализированных случаев инфекции кровяного русла связаны с получением медицинской помощи и пребыванием в лечебно-профилактических учреждениях стационарного профиля.

3.2. Этиологическая структура

По результатам бактериологического исследования были идентифицированы случаи выявления из крови пациентов следующих микроорганизмов: резистентные к антибиотикам культуры *K. pneumoniae* ESBL, метициллин-резистентный *S. aureus*, *E. coli* ESBL, *K.pneumoniae* CRE, *E.faecium* VRE,

A.baumannii. Случаев выявления резистентных штаммов *P.aeruginosa* зарегистрировано не было. В таблице 4 приведено абсолютное распределение больных по микроорганизмам, выявленным в крови.

Таблица 4.

Распределение больных по выявленному возбудителю

Возбудитель	Количество больных	%
<i>A.baumannii</i>	20	40
<i>K.pneumoniae ESBL</i>	16	32
<i>MRSA</i>	6	12
<i>E.faecium VRE</i>	6	12
<i>E.coli ESBL</i>	5	10
<i>K.pneumoniae CRE</i>	2	4

Как следует из таблицы 4, наибольший вклад в структуру возбудителей инфекций кровяного русла внесли резистентные формы *A.baumannii* и *K.pneumoniae ESBL*.

Были также установлены сочетания возбудителей в 6 случаях, в том числе: *A. baumannii* и VRE была у 3 больных, в том числе в 1 случае выявлено их сочетание с *K.pneumoniae* продуцентом ESBL; *A.baumannii* и *K. pneumoniae ESBL* - у 2 больных; *K.pneumoniae CRE* и *K. pneumoniae ESBL*- у 1 больного.

Дополнительно был проведен анализ антибиотикорезистентности штаммов *A.baumannii*, показавший устойчивость к большинству антибиотиков, применяемых в стационаре (Таблица 5).

Таблица 5.

Резистентность *A.baumannii* к антибиотикам

Антибиотики (включая их сочетания)	Частота устойчивости, %
ципрофлоксацин	100,0
триметоприм/сульфаметоксазол	94,7
гентамицин	89,5
имипенем	84,2
меропенем	78,9
имипенем+меропенем+гентамицин	68,0
амикацин	63,1
цефоперазон/сульбактам	21,0

Из Таблицы 5 видно, что возможности лечения ацинетобактер-ассоциированной бактериемии значительно ограничены высоким уровнем резистентности к возможным препаратам.

3.3. Анализ коморбидности

При исследовании коморбидности применяли индекс Charlson. Для этого проанализирован ряд сопутствующих заболеваний, среди которых были выявлены такие, как застойная сердечная недостаточность IIб-III стадии (44%), сахарный диабет 2 типа (28%), хроническая болезнь почек (24%), ВИЧ-

инфекция (18%), язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (18%), ранее перенесенное нарушение мозгового кровообращения (14%), цирроз печени (12 %), наличие злокачественных опухолей (10%), деменция (6%), ХОБЛ (5%), онкогематологические заболевания (4%), коллагенозы (2%), бронхиальная астма (2%),

В обследуемой группе медиана индекса коморбидности составила 6,5. Максимальный балл – 17. У 2 больных сопутствующие заболевания, учитывающие для расчета индекса, выявлены не были, их число баллов был равен 0 (Таблица 6).

Таблица 6.

Распределение больных по индексу коморбидности Charlson

Число баллов по шкале Charlson	Количество больных	%
0	2	4,0
1	3	6,0
2	3	6,0
3	4	8,0
4	2	4,0
5	6	12,0
6	6	12,0
7	6	12,0
8	2	4,0
9	8	16,0

10	5	10,0
12	1	2.0
15	1	2,0
17	1	2,0

3.4. Анализ факторов риска развития инфекции кровотока

Проанализированы следующие факторы риска развития инфекций кровотока, вызванных резистентными возбудителями:

- предшествующий в последние 30 суток до заболевания прием АМП широкого спектра
- нахождение в ОРИТ. Искусственная вентиляция легких
- госпитальные или ассоциированные с медицинской помощью другие инфекции
- недавнее хирургическое вмешательство
- коморбидность (индекс Charlson ≥ 3)

Все пациенты в нашем исследовании имели 1 и более вышеприведенных факторов риска так, что:

- 1) Инвазивным манипуляциям (периферические и/или центральные венозные катетеры; полостное дренирование и др.) были подвергнуты 100 % пациентов
- 2) 42 (84%) пациентов имели ≥ 3 баллов по шкале Charlson (Таблица 4)
- 3) 26 (52%) пациентов находились в ОРИТ со средней продолжительностью пребывания 11,5 дней до высева

- 4) Искусственная вентиляция легких проводилась 22 (44%) пациентам со средней продолжительностью 11 суток.
- 5) 6 (12 %) пациентов находились в хирургическом отделении со средней продолжительностью пребывания 7 суток.

3.5. Клиническая картина

Инфекция кровотока протекала у 43 (86%) больных с лихорадочным синдромом различной степени выраженности (Таблица 7).

Таблица 7.

Распределение больных по наличию и уровню лихорадки

	Лихорадка		
	отсутствует	Субфебрильная (до 38 °С)	Фебрильная (выше 38 °С)
Число больных	7	11	32
% больных	14,0	22,0	64,0

При этом каждый седьмой больной, несмотря на лабораторно подтвержденную бактериемию, имел нормальную температуру тела. Медиана длительности лихорадки у больных, имевших гипертермию, составила 6 суток, с показателями от 1 до 31.

В процессе клинического наблюдения диагноз “Сепсис” был установлен у 34 (68%) пациентов. Степень дисфункции органов определяли по шкале

SOFA, оценка по которой >2 баллов, ассоциируется с выраженным неблагоприятным исходом — повышение летальности $>10\%$; 4 и более баллов соответствуют тяжелому сепсису.

В исследуемой группе медиана оценки по шкале SOFA составила 9,5 (Таблица 8).

Таблица 8.

Распределение больных по шкале SOFA.

Баллы по шкале SOFA	Количество больных	% больных
3	1	2,9
4	1	2,9
5	3	8,8
6	4	11,9
7	4	11,9
8	2	5,9
9	2	5,9
10	2	5,9
11	1	2,9
12	3	8,8
13	2	5,9
14	3	8,8
16	1	2,9

18	3	8,8
19	1	2,9
21	1	2,9

Сепсис был диагностирован у 23 (71,8%) пациентов с летальным исходом. При чем минимальный показатель по шкале SOFA был 5, а максимальный 21. Медиана оценки по шкале SOFA в случаях летального исхода составила 12 баллов.

Среди выписанных пациентов сепсис был диагностирован 11 пациентам, что составляет 61% от всех выписанных и 32% от всех случаев, выявления сепсиса. Минимальный показатель – 3, максимальный 10, а медиана 6 баллов.

Анализ проводимой антибактериальной терапии показал, что чаще всего до получения результатов посева использовали такие препараты, как цефалоспорины III поколения (цефтриаксон), фторхинолоны (левофлоксацин), аминогликозиды (азитромицин). После выявления возбудителя и определения его чувствительности пациентам, дожившим до результатов бактериологического исследования, проводилось лечение комбинациями препаратов, как карбапенемы (меропенем, имипенем), тигециклин, колистин, гентамицин, полимиксин В, ванкомицин.

3.6. Анализ летальности

Летальным исходом завершились 32 (64%) случая, в том числе 26 больных скончались до получения результатов посева крови; выписаны 18 пациентов (36%).

В Таблице 9 представлено распределение больных в зависимости от исхода госпитализации и наличия у них диагностированного сепсиса.

Таблица 9.

Сепсис в группах умерших и выживших пациентов

	Умершие	Выжившие
Диагностирован сепсис	23	11
Min по шкале SOFA	5	3
Max по шкале SOFA	21	10
Медиана оценки по SOFA	12	6
Сепсис не установлен	9	7
Всего пациентов	32	18

Из таблицы 9 видно, что в среднем больные с летальным исходом имели оценку по шкале SOFA в 2 раза выше, чем у выписанных пациентов.

3.7. Анализ данных лабораторных исследований

Были проанализированы данные некоторых лабораторных исследований, максимально близких к дате взятия крови на посев (Таблица 10).

Таблица 10.

Лабораторные показатели

Показатель	Медиана	min	max
Гемоглобин (г/л)	93	36	167
Эритроциты (*10 ¹² /л)	3,35	1,36	5,7
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	11,5	1,49	47,64

Лимфоциты (*10 ⁹ /л)	0,67	0,15	5,9
С-реактивный белок (мг/л)	122	10,8	558
Прокальцитонин (нг/мл)	4,33	0,05	155,9

Анемия была выявлена у 81% пациентов, из них 44,8 % имели легкую, 22,5% - среднюю степень тяжести и 14,8 % - тяжелую степень анемии.

Лейкоцитоз в период взятия посева был обнаружен в подавляющем числе случаев. (Таблица 11)

Таблица 11.

Распределение больных по уровню лейкоцитов

Количество лейкоцитов	% больных
<4 *10 ⁹ /л	16,0
4–9 *10 ⁹ /л	20,0
>9*10 ⁹ /л	64,0

Из Таблицы 11 следует, что лейкоцитоз на фоне бактериемии был только у 64% больных, а 16% имели лейкопению, оба эти состояния считаются критериями воспаления. Необходимо отметить, что часть пациентов (20%) имели нормальное количество лейкоцитов.

Были проанализированы абсолютные значения лимфоцитов. Оказалось, что у 70% пациентов наблюдалась лимфопения (<1 *10⁹/л), что косвенно свидетельствует об иммунодефиците.

С-реактивный белок (СРБ) - золотой стандарт диагностики воспаления, белок, синтезирующийся в печени – в острую фазу воспаления, в кардиомиоцитах при инфаркте миокарда, в адипоцитах – при ожирении, а также в атеросклеротических бляшках. Появляется в циркулирующей крови через 4–6 часов от начала воспаления. Воспаление, вызванное микроорганизмами, сепсис, септический шок, сопровождается повышением до 12–1000 мг/л.

Выделяют два диапазона повышения С-реактивного белка:

- высокочувствительный (0,05–10,0 мг/л)
- островоспалительный (более 10,0 мг/л)

В исследовании все пациенты (100%) имели повышение СРБ в островоспалительном диапазоне.

Однако диагностировать сепсис с помощью СРБ нельзя, так как его повышение регистрируется при некрозе тканей (ожоги, травмы, ОИМ, и др.) и некоторых злокачественных заболеваниях, а не только при инфекциях.

Более точным индикатором тяжелой инфекции является прокальцитонин-новый тест. Прокальцитонин (ПКТ) — это один из наиболее специфичных и чувствительных маркеров бактериальной инфекции. предшественник (прогормон) кальцитонина, пептидного гормона, синтезируемого парафолликулярными клетками С-клетками щитовидной железы с гипокальцемическим эффектом.

При тяжелой инфекции ПКТ может вырабатываться за пределами щитовидной железы, разными типами клеток, в частности, паренхиматозными в таких органах, как печень, почки, кроме того, в адипоцитах и в мышцах. Синтез может осуществляться в лейкоцитах, нейроэндокринных клетках легких, кишечника и печени. Грамположительные бактерии, грибки, простейшие способны индуцировать этот процесс. Рост ПКТ в крови длится течение 6–22 часов с начала воспалительного процесса.

Уровень ПКТ 0,5 - 2 нг/мл – связывают с возможной системной инфекцией; 2-10 нг/мл – высокая вероятность системной инфекции, если неизвестны другие причины; более 10 нг/мл – системная воспалительная реакция исключительно по причине тяжелого сепсиса или септического шока.

Распределение пациентов нашего исследования по уровню ПКТ представлено в Таблице 12.

Таблица 12.

Распределение больных по уровню ПКТ

Уровень ПКТ	% больных
<0,5 нг/мл	15,0
0,5 - 2 нг/мл	18,0
2-10 нг/мл	35,0
>10 нг/мл	32,0

Из Таблицы 12 видно, что 32 % пациентов имели уровень ПКТ, сопряженный с тяжелым сепсисом. 15 % пациентов с инфекцией кровяного русла имели нехарактерный для системной инфекции уровень ПКТ, который можно расценить как ложноотрицательный результат. Это объясняется тем, что на ранних стадиях развития системной инфекции, пока она имеет еще локальный характер, уровни ПКТ низкие, или повышены незначительно и находятся в так называемой «серой зоне». А при развитии сепсиса повышение ПКТ происходит с определенной задержкой и не отражает динамику сепсиса «on-line».

Кроме того, следует учитывать, что применение ПКТ несмотря на высокую чувствительность в диагностике сепсиса все-таки имеет ряд ограничений, так повышение ПКТ наблюдается еще и в первые сутки после серьезной

травмы, хирургического операций, тяжелых ожогов, у пациентов с грибковыми инфекциями, при малярии, у больных с длительным или тяжелым кардиогенным шоком, продолжительными тяжелыми аномалиями перфузии органов, мелкоклеточным раком легких, медуллярной С-клеточной карциномой щитовидной железы.

3.8. Применение шкалы оценки риска летального исхода при инфекциях кровяного русла, вызванных резистентными возбудителями (шкала Pitt)

Для оценки возможного прогнозирования риска летального исхода ретроспективно была использована шкала Pitt. Исторически шкала была разработана для прогнозирования смерти пациентов с бактериемией, вызванной *P.aeruginosa*, затем была показана применимость при других грамположительных и грамотрицательных возбудителях инфекций кровотока. Шкала ранжируется от 0 до 14 баллов, оценивая такие критерии, как температура тела, наличие гипотензии, искусственной вентиляции легких, остановки сердечной деятельности и ментальный статус (Приложение 2). Показатель ≥ 4 , был предложен как индикатор критического течения заболевания и высокого риска смерти. Было решено оценить эффективность применения шкалы при инфекциях кровяного русла, вызванных резистентными возбудителями. Следует отметить, что ни у одного пациента не были выявлены резистентные штаммы *P.aeruginosa*.

Результаты подсчета баллов по шкале Pitt представлены в Таблице 13.

Таблица 13.

Распределение больных по шкале Pitt

Балл по шкале Pitt	Количество больных	% больных
0	14	28

1	3	6
2	14	28
3	8	16
4	6	12
5	4	8
8	1	2

Аналогично были проанализированы данные в группе умерших и выписанных пациентов (Таблица 14).

Таблица 14.

Распределение по шкале Pitt среди умерших и выписанных больных

Балл по шкале Pitt	Количество умерших	% от числа умерших больных	Количество выписанных	% от числа выписанных больных
0	7	21,8	7	39,0
1	1	3,0	2	11,0
2	7	21,8	7	39,0
3	7	21,8	1	5,5
4	5	15,6	1	5,5
5	4	13,0		
8	1	3,0		
Всего	32		18	

Было установлено, что у абсолютного большинства пациентов (17 из 19 больных), имевших показатель ≥ 3 наступил летальный исход. При этом, авторами шкалы был предложен показатель ≥ 4 , как индикатор высокого риска летального исхода. Указанное различие числа баллов, а также тот факт, что каждый 5 пациент из числа умерших имел 0 баллов, возможно, объясняются тяжелым течением основного заболевания; иными, чем *P.aeruginosa*, резистентными патогенами и свидетельствует о необходимости провести более подробный анализ связей между летальностью и баллами по шкале Pitt для инфекций сосудистого русла, вызванных антибиотико-резистентными возбудителями, на более статистически значимой группе.

Медиана баллов среди выписанных больных составила 1,5. Кроме того, необходимо отметить, что у 2 выживших пациентов были выявлены 3 и 4 балла.

Заключение

Антибиотикорезистентность – естественный биологический процесс. С каждым годом все быстрее распространяется устойчивость микроорганизмов к антибиотикам, одновременно увеличивается число АМП, теряющих свою эффективность. Лекарственные средства, которые раньше относили к препаратам резерва, в настоящее время врачи часто вынуждены применять в качестве 1-й линии терапии. Особенно актуальна эта проблема в лечебно-профилактических учреждениях. Резистентные микроорганизмы вызывают трудно поддающиеся лечению нозокомиальные инфекции, в том числе тяжелые инфекции кровотока с высоким уровнем летальности.

Разработка и появление на рынке новых эффективных антибиотиков может занимать годы и десятилетия. Всемирная организация здравоохранения для борьбы с резистентностью настоятельно рекомендует сосредоточить усилия на ее профилактике, которая включает:

- эпидемиологический надзор за устойчивостью к ПМП;
- следование принципам рационального использования антибиотиков;
- строгое соблюдение мер по профилактике инфекций и инфекционному контролю, главным образом, соблюдение принципов асептики и антисептики в медицинских учреждениях;
- принятие или усиление законодательства в отношении прекращения продажи антибиотиков без рецептов.

Проблема резистентности к АМП носит глобальный характер, в одинаковой степени касается как высокоразвитых и индустриальных, так и развивающихся стран. Повсеместное использование на практике рекомендаций ВОЗ способствует эффективному уменьшению масштабов передачи микроорганизмов с лекарственной устойчивостью, одной из главных угроз здоровью и развития человечества.

Выводы

1. Среди пациентов инфекционного стационара, имевших инфекцию кровяного русла, вызванную резистентными микроорганизмами, наиболее частыми возбудителями были *A.baumannii* в 40% случаях, *K.pneumoniae* ESBL в 32% и *E.faecium* VRE в 12% случаев. Доля выявления *K.pneumoniae* CRE составила 4%.
2. У больных выявлены факторы риска развития инфекций кровотока, вызванных резистентными возбудителями: инвазивные манипуляции (наличие периферических и/или центральных венозных катетеров; выполнение полостного дренирования и др.) - 100 % пациентов, оказание помощи в ОРИТ - 52% пациентов, искусственная вентиляция легких - 44% пациентов, лечение в хирургическом отделении - 12 % пациентов. Абсолютное большинство пациентов (84%) имели ≥ 3 баллов по шкале коморбидности Charlson.
3. Диагноз “Сепсис” был установлен у 68% пациентов. Медиана оценки степени дисфункции органов по шкале SOFA составила 9,5, что отражает преобладание тяжелого сепсиса. Уровень прокальцитонина, отражающий наличие системной воспалительной реакцию (2-10 нг/мл), был установлен у 35 % больных; уровень >10 нг/мл, связанный с тяжелым сепсисом, у 32 % больных. При этом 15 % пациентов имели нормальный уровень ПКТ. У 70% пациентов (35 больных) наблюдалась абсолютная лимфопения, что свидетельствует об иммунодефиците.
4. Уровень госпитальной летальности составил 64%. Определен предиктор наступления летального исхода у больных с инфекциями сосудистого русла, вызванными антибиотико-резистентными микроорганизмами, не относящимися к *P.aeruginosa*, который равен – 3 и более баллов по шкале Pitt.

Список литературы

1. Голубовская О.А. Резистентность лекарственным средствам – проблема 21 века // Новости медицины и фармации. 2011. № 355. С.6-7.
2. Семёнов В.М., Дмитраченко Т.И., Жильцов И.В. 2004 Микробиологические и биологические аспекты резистентности к антимикробным препаратам.
3. The World Health Organization, EMP Department Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics, 2017
4. Peterson L. R. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE revisited // Clin. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 49. – P. 992–993.
5. Bergogne-Bérézin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev.* 1996;9:148–65.
6. Turton JF, Kaufmann ME, Gill MJ, Pike R, Scott PT, Fishbain J, et al. Comparison of *Acinetobacter baumannii* isolates from the United Kingdom and the United States that were associated with repatriated casualties of the Iraq conflict. *J Clin Microbiol.* 2006;44:2630–4. doi: 10.1128/JCM.00547-06.
7. Дьячкова В.С., Бажукова Т.А. Механизмы резистентности микроорганизмов к β -лактамным антибиотикам. Журн. микробиол. 2014, 4: 101-109.
8. Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5(12):939–951. doi: 10.1038/nrmicro1789.
9. Kempf M., Rolain J.M. Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2012, 39 (2): 105-114.
10. Чеботарь И.В., Лазарева А.В., Масалов Я.К., Михайлович В.М., Маянский Н.А. *Acinetobacter*: микробиологические, патогенетические и резистентные свойства. Вестн. РАМН. 2014, 9-10: 39-50.

11. Горбич Ю.Л.; Карпов И.А., Принципы диагностики и лечения A.Baumannii-ассоциированных инфекций. УО «Белорусский государственный медицинский университет» 2011 г. С.2-5
12. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / Под ред. акад. РАН Б.Р. Гельфанда. — 4-е изд., доп. и перераб. — Москва : ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. С.93-101.
13. Tong S. Y., Davis J. S., Eichenberger E., Holland T. L., Fowler Jr. V. G. *Clin. Microbiol. Rev.* 2015;28(3):603–661.
14. Creech C. B., Al-Zubeidi D. N., Fritz S. A. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2015;29(3):429–464.
15. Haug M. C., Tanner S. A., Lacroix C., Stevens M. J., Meile L. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2011;78(2):210–219.
16. Hicks C. W., Blatnik J. A., Krpata D. M., Novitsky Y. W., Rosen M. J. *Hernia.* 2014;18(1):65–70.
17. Smith K., Perez A., Ramage G., Gemmell C. G., Lang S. *Int. J. Anti-microb. Agents.* 2009;33(4):374–378.
18. Igrejas G., Correia S., Silva V., Hebraud M., Canica M., Torres C. *Front. Microbiol.* 2018;9:2964.
19. Клясова Г. А. Антимикробная терапия // В кн.: Савченко В. Г., ред. Программное лечение заболеваний системы крови: сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. — М.: Практика, 2012; с. 827—854.
20. Merino S, Camprubi S, Alberti S, Benedi VJ, Tomas JM. 1992. Mechanisms of *Klebsiella pneumoniae* resistance to complement-mediated killing. *Infect Immun* 60:2529–2535.
21. Rock C, Thom KA, Masnick M, Johnson JK, Harris AD, Morgan DJ. 2014. Frequency of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing and non-KPC-producing *Klebsiella* species contamination of healthcare workers and the environment. *Infect Control Hosp Epidemiol* 35:426–429. doi:10.1086/675598.

22. Dao TT, Liebenthal D, Tran TK, Ngoc Thi Vu B, Ngoc Thi Nguyen D, Thi Tran HK, Thi Nguyen CK, Thi Vu HL, Fox A, Horby P, Van Nguyen K, Wertheim HFL. 2014. *Klebsiella pneumoniae* oropharyngeal carriage in rural and urban Vietnam and the effect of alcohol consumption. *PLoS One* 9:e91999. doi:10.1371/journal.pone.0091999.
23. Pitout JD, Nordmann P, Poirel L. 2015. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, a key pathogen set for global nosocomial dominance. *Antimicrob Agents Chemother* 59:5873–5884. doi:10.1128/AAC.01019-15.
24. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, Cornaglia G, Garau J, Gniadkowski M, Hayden MK, Kumarasamy K, Livermore DM, Maya JJ, Nordmann P, Patel JB, Paterson DL, Pitout J, Villegas MV, Wang H, Woodford N, Quinn JP. 2013. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis* 13:785–796. doi:10.1016/S1473-3099(13)70190-7.
25. Kang C-I, Kim S-H, Bang J-W, Kim H-B, Kim N-J, Kim E-C, Oh M-D, Choe K-W. 2006. Community-acquired versus nosocomial *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: clinical features, treatment outcomes, and clinical implication of antimicrobial resistance. *J Korean Med Sci* 21:816–822. doi:10.3346/jkms.2006.21.5.816.
26. Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou K, Prekates A, Themeli-Digalaki K, Tsakris A. 2011. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect* 17:1798–1803. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03514.x. 50. Velthorst E. Disability in people clinically at high risk of psychosis / E. Velthorst, D.H. Nieman, D. Linszen et al. // *British Journal of Psychiatry*. — 2010. — №197(4). — P.278-84.
27. Tsai SS, Huang JC, Chen ST, Sun JH, Wang CC, Lin SF, Hsu BR, Lin JD, Huang SY, Huang YY. 2010. Characteristics of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in community-acquired and nosocomial infections in diabetic patients. *Chang Gung Med J* 33:532–539.

28. Chetcuti Zammit S, Azzopardi N, Sant J. 2014. Mortality risk score for *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia. *Eur J Intern Med* 25:571–576. doi:10.1016/j.ejim.2014.04.008.
29. Marra AR, Wey SB, Castelo A, Gales AC, Cal RG, Filho JR, Edmond MB, Pereira CA. 2006. Nosocomial bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae*: impact of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) production on clinical outcome in a hospital with high ESBL prevalence. *BMC Infect Dis* 6:24. doi:10.1186/1471-2334-6-24.
30. Mosqueda-Gomez JL, Montano-Loza A, Rolon AL, Cervantes C, Bobadilla-del-Valle JM, Silva-Sanchez J, Garza-Ramos U, Villasis-Keever A, Galindo-Fraga A, Palacios GM, Ponce-de-Leon A, Sifuentes-Osornio J. 2008. Molecular epidemiology and risk factors of bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. A case-control study. *Int J Infect Dis* 12:653–659. doi:10.1016/j.ijid.2008.03.008.
31. Taneja J, Mishra B, Thakur A, Dogra V, Loomba P. Nosocomial bloodstream infections from extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumonia* from GB Pant Hospital, New Delhi. *J Infect Dev Ctries*. 2010;4:517–20.
32. Jong GM, Hsiue TR, Chen CR, Chang HY, Chen CW. 1995. Rapidly fatal outcome of bacteremic *Klebsiella pneumoniae* pneumonia in alcoholics. *Chest* 107:214–217. doi:10.1378/chest.107.1.214.
33. Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev*. 1998 Jan;11(1):142-201.
34. Mylotte JM, Tayara A, Goodnough S. Epidemiology of bloodstream infection in nursing home residents: evaluation in a large cohort from multiple homes. *Clin Infect Dis*. 2002 Dec 15;35(12):1484-90.
35. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, Reed C, Grijalva CG, Anderson EJ, Courtney DM, Chappell JD, Qi C, Hart EM, Carroll F, Trabue C, Donnelly HK, Williams DJ, Zhu Y, Arnold SR, Ampofo K, Waterer GW, Levine M, Lindstrom S, Winchell JM, Katz JM, Erdman D, Schneider E, Hicks

LA, McCullers JA, Pavia AT, Edwards KM, Finelli L., CDC EPIC Study Team. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med*. 2015 Jul 30;373(5):415-27.

36. Sligl W, Taylor G, Brindley PG. Five years of nosocomial Gram-negative bacteremia in a general intensive care unit: epidemiology, antimicrobial susceptibility patterns, and outcomes. *Int J Infect Dis*. 2006 Jul;10(4):320-5.

37. Hsieh VC, Hsieh ML, Chiang JH, Chien A, Hsieh MS. Emergency Department Visits and Disease Burden Attributable to Ambulatory Care Sensitive Conditions in Elderly Adults. *Sci Rep*. 2019 Mar 07;9(1):3811

38. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, Kallen A, Limbago B, Fridkin S., National Healthcare Safety Network (NHSN) Team and Participating NHSN Facilities. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013 Jan;34(1):1-14.

39. Poirel L., Bonnin R.A., Nordmann P. Genetic support and diversity of acquired extended-spectrum beta-lactamases in Gram-negative rods. *Infect. Genet. Evol*. 2012;12:883–893. doi: 10.1016/j.meegid.2012.02.008.

40. Paterson, D. L., and R. A. Bonomo. 2005. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. *Clin. Microbiol. Rev*.18:657-686.

41. Ortega, M., F. Marco, A. Soriano, M. Almela, J. A. Martínez, A. Muñoz, and J. Mensa. 2009. Analysis of 4758 *Escherichia coli* bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic resistant strain and their impact on outcome. *J. Antimicrob. Chemother*.63:568-574.

42. Peralta, G., M. B. Sánchez, J. C. Garrido, I. de Benito, M. E. Cano, L. Martínez-Martínez, and M. P. Roiz. 2007. Impact of antibiotic resistance and adequate empirical antibiotic treatment in the prognosis of patients with *Escherichia coli* bacteraemia. *J. Antimicrob. Chemother*.60:855-863.

43. Schwaber, M. J., and Y. Carmeli. 2007. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum β -lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 60:913-920
44. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:388–416.
45. Anton Y. Peleg, David C. Hooper 2010 Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria. doi: 10.1056/NEJMra0904124
46. De Graef EM, Devriese LA, Vancanneyt M, Baele M, Collins MD, Lefebvre K, Swings J, Haesebrouck F. 2003. Description of *Enterococcus canis* sp. nov. from dogs and reclassification of *Enterococcus porcinus* Teixeira et al. 2001 as a junior synonym of *Enterococcus villorum* Vancanneyt et al. 2001. *Int J Syst Evol Microbiol* 53:1069–1074. doi:10.1099/ijs.0.02549-0.
47. Arias CA, Murray BE. 2012. The rise of the *Enterococcus*: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol* 10:266–278. doi:10.1038/nrmicro2761
48. Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*. *Microbiology*. 2009; 155 (6): 1749–1757.
49. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009; 302 (21): 2323–2329
50. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC et al. NHSN annual update antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2008; 29 (11): 996–1011.
51. Ruiz-Garbajosa P, de Regt M, Bonten M, Baquero F et al. High-density fecal *Enterococcus faecium* colonization in hospitalized patients is associated with the presence of polyclonal subcluster CC17. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2012; 31 (4): 519–522

52. Bonten MJ, Slaughter S, Hayden MK, Nathan C et al. External sources of vancomycin-resistant enterococci for intensive care units. *Crit. Care Med.* 1998; 26 (12): 2001–2004.
53. Perichon B, Courvalin P. VanA-type vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009; 53 (11): 4580–4587.
54. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Dudeck MA, Patel J, Kallen AJ, Edwards JR, Sievert DM. 2016. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011–2014. *Infect Control Hosp Epidemiol* 37:1288–1301. doi:10.1017/ice.2016.174.
55. Singer M. The Third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 801–810.
56. Vincent J.-L., de Mendonsa A., Cantraine T. et al. Use SOFA scores to asses the incichece of organ dysfunction failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on' sepsis problems of the European Society of Intensive Care // *Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 26. – P. 1793–1800.
57. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // *J. Chron. Dis.* – 1987. – Vol. 40. – P. 373–383.
58. Chow JW, Yu VL. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for gram-negative bacteraemia: a commentary. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 11:7–12.
59. David Paterson, Wen-Chien Ko, Anne von Gottberg International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial Infections 2004. PMID: 14706969 doi: 10.7326/0003-4819-140-1-200401060-00008

Приложение 1

Индекс коморбидности Charlson

При вычислении индекса коморбидности Charlson суммируются баллы за возраст и соматические заболевания.

Баллы	Болезни
1	Инфаркт миокарда Застойная сердечная недостаточность Болезнь периферических артерий Цереброваскулярное заболевание Деменция Хроническое заболевание легких Болезнь соединительной ткани Язвенная болезнь Легкое поражение печени Диабет
2	Гемиплегия Умеренная или тяжелая болезнь почек Диабет с поражением органов Злокачественная опухоль без метастазов Лейкемия Лимфомы
3	Умеренное или тяжелое поражение печени
6	Метастазирующие злокачественные опухоли ВИЧ-инфекция в стадии СПИД
	+ добавляется по 1 баллу за каждые 10 лет жизни после 40 (40–49 лет – 1 балл, 50–59 – 2 балла и т.д.)

Сумма баллов	10-летняя выживаемость%
0	99
1	96
2	90
3	77
4	53
5	21

Приложение 2

Оценка вероятности летального исхода при бактериемии (шкала Pitt)

Показатель	Баллы
Температура	
35,1-36 или 39,0-39,9°C	1
≤35 или ≥40°C	2
Гипотензия (систолическое давление <90 мм рт.ст. или потребность в вазопрессорах)	2
ИВЛ	2
Остановка сердечной деятельности	4
Ментальный статус	
Дезориентация	1
Ступор	2
Кома	4